Beitrag zur Klinik, Häufigkeit und Ätiologie der Lebercirrhose

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Max Huenges

aus Lobberich, Regierungsbez. Düsseldorf

Tag der Promotion: 20. August 1940

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

M 236

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Prof. Dr. Kalk

Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Aetiologie der Lebercirrhose ist bis heute noch ungeklärt. Auch zahlreiche Tierversuche haben über die Ursache dieser Krankheit keine Klarheit gebracht.

Wir wollen in folgender Zusammenstellung den Versuch machen, von klinischen Beobachtungen aus, einiges zur Klärung dieser Krankheit beizutragen. Wir haben deshalb sämtliche Fälle von Lebercirrhose, die in einem Zeitraum von 12 Jahren im Horst Wessel-Krankenhaus, Berlin, zur Sektion kamen, einer genauen Durchsicht unterzogen. Um differentialdiagnostisch mögliche Fehlerquellen absolut auszuschließen, ließen wir die nicht abduzierten bzw. die entlassenen Patienten bei unseren Untersuchungen unberücksichtigt. So blieben für unsere Beobachtungen 429 verwertbare Fälle.

Die pathologisch-anatomische Diagnose der Lebercirrhose wurde in den typischen Fällen zumeist nur makroskopisch gestellt, in Zweifelsfällen wurde selbstverständlich das histologische Bild hinzugezogen. Sogenannte „beginnende" Cirrhosen in den Sektionsbefunden haben wir außer acht gelassen, da bei ihnen keine histologische Untersuchung durchgeführt war.

Es wurden in unserer Statistik keine Unterschiede gemacht zwischen Cirrhosen mit großer und kleiner Leber, soweit es sich dem Aussehen nach um eine typische Lebercirrhose handelte. Mit Rössle und Eppinger fassen wir die Cirrhose als Ausdruck eines chronisch entzündlichen Geschehens auf, das mit Parenchymverlust und gleichzeitigen Regenerationsprozessen einhergeht.

Bei den in den Jahren 1925 bis 1936 durchgeführten 16983 Sektionen fanden sich 429 einwandfreie Laennec'sche Lebercirrhosen, das entspricht 2,87 % der zur Obduktion gekommenen Patienten. Bei den 700 Kindersektionen, die außerdem in dieser Zeit vorgenommen wurden, fand sich eine ausgeprägte Cirrhose. Diese Zahlen reihen sich

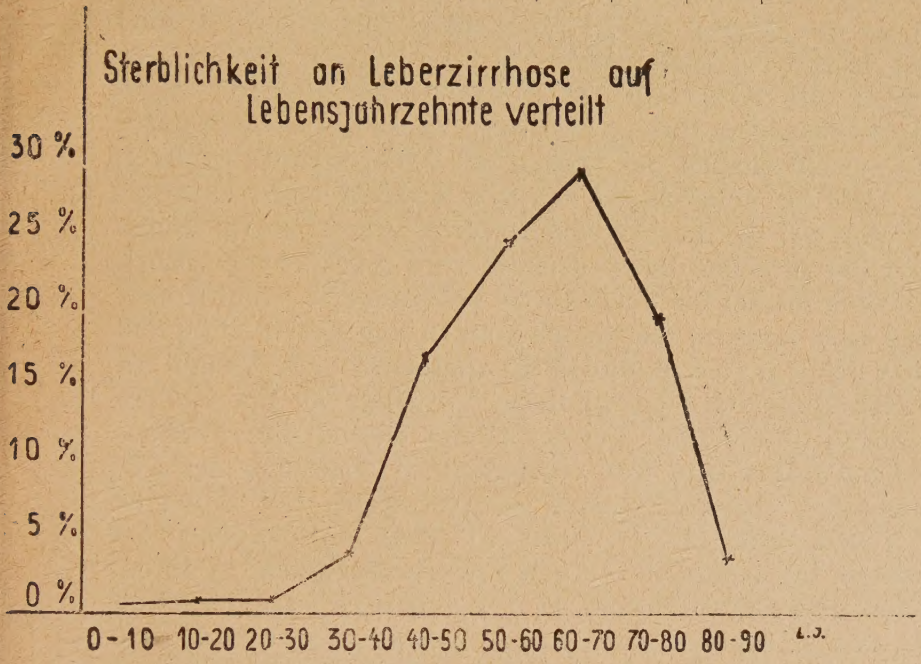
ein in die in der Literatur angegebenen Werte, die zwischen 0,28 % — Norwegen, Lache — 2,6 % — Italien, Garau — 6 % — Nordamerika, Russel — und 9,5 % bis 11,5 % — Schweiz, Askanazy — schwanken. (Gesellschaft für geographische Pathologie, Genf, 1932). Erwähnt sei hier eine neuere Statistik aus der Schweiz (Meynburg, Robert 1932) die bei 1291 Sektionen 131 Lebercirrhosen = 10,15 % fanden; diese Zahl fällt vielleicht aus dem Rahmen, weil sie nur histologisches Untersuchungsmaterial umfaßt und demgemäß auch mehr Frühfälle berücksichtigt, die makroskopisch nicht erkannt werden. Die von deutschen Kliniken (Kiel, Göttingen, München, Frankfurt) angegebenen Zahlen liegen etwas unterhalb unserer gefundenen Werte; sie erfassen auch nur eine geringe Anzahl von Quellen und stammen zudem meistens aus den Vorkriegsjahren (Rössle i. Handbuch). Bei der Verschiedenheit dieser Zahlen muß beachtet werden, daß bis heute noch nicht eine geographische Erfassung der Lebercirrhose möglich ist; gerade das wäre für die Einschätzung ätiologischer Faktoren, vor allen Dingen der Infektionskrankheiten und des Alkoholabusus, wichtig.

Die höchste Sterblichkeit an Cirrhosen liegt bei uns in den Jahren von 50 bis 70. Die folgende Tabelle und Kurve (Seite 5) zeigen die Verteilung der Sterblichkeit über die verschiedenen Jahrzehnte des Lebens.

Nach Angaben des Schrifttums (Eppinger und Chvostek) werden die meisten Cirrhosen in der Klinik im Alter von 30—40 Jahren beobachtet. Diese Zahlen widersprechen den unsrigen und unseren klinischen Erfahrungen. Es ist uns nicht möglich, zu erklären, wie diese Verschiedenheit zustande kommt. Bei uns liegen rund 75 % aller Cirrhosen zwischen 40 und 70 Jahren, der Höhepunkt zwischen 60 und 70 Jahren. Selbst wenn man berücksichtigt, daß Eppinger den Zeitpunkt der Erkrankung und wir den Zeitpunkt des Todes angeben, klafft doch noch ein erheblicher Widerspruch zwischen beiden Zahlen.

Die Verteilung auf die Geschlechter ergab in Uebereinstimmung mit anderen Angaben 76 % Männer und 24 % Frauen.

Alter	0—10. L.J.	10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70	70—80	80—90 L.J.
Zahl	1	1	2	19	70	100	119	77	13
%	0,25	0,25	0,5	4,7	17,4	24,9	29,6	19,1	3,2



Die anamnestischen Angaben über den Beginn der ersten Symptome einer Lebererkrankung schwanken in unseren Krankengeschichten außerordentlich. Trotz der Schwierigkeit der Auswertung von Krankengeschichten ist mit Sicherheit zu entnehmen, daß die Anfänge des Leidens oft 10—15 Jahre zurückliegen. Es handelt sich dann meistens um eine vorübergehende Gelbsucht, unklare Oberbauchbeschwerden (Druck in der Lebergegend mit zeitweisem Erbrechen) oder Magen-Darmstörungen (Aufstoßen, Neigung zu Durchfällen, Verstopfung), die als erste Beschwerden angegeben werden. Dazwischen liegen bei vielen Kranken beschwerdefreie Intervalle, die sich über Jahre erstrecken können. Bei anderen liegt ein über Jahre sich ununterbrochenes Krankheitsbild vor, bestehend in dauerndem Völlegefühl, Spannung im Leib, besonders unter dem rechten Rippenbogen, Unlustgefühl mit Abgeschlagenheit.

Es ist immerhin wichtig, daß bei einigen Kranken der Beginn der Krankheit in einer einfachen „Gelbsucht", einem katarrhalischen Ikterus, zu suchen ist, dessen Beschwerden dann völlig schwinden. Es sind das offenbar Fälle, in denen der Ikterus catarrhalis hinüberführt in das Stadium der latenten Hepatopathien (v. Bergmann), ähnlich den Fällen, die Kalk mit der Bilirubinbelastungsprobe nach durchgemachtem Ikterus verfolgte. Diese initiale Gelbsucht, die gewissermaßen das Drama der Lebercirrhose einleitet, ist nicht zu verwechseln mit den Schüben von Gelbsucht, die sich bei der bereits ausgeprägten Lebercirrhose finden und die offenbar der Ausdruck sind eines entzündlichen Schubes im bereits erkrankten Lebergewebe. Häufig werden auch typische Gallensteinkoliken angegeben, ohne daß aber klinisch und pathologisch-anatomisch ein Anhalt für Steinbildung oder entzündliche Vorgänge an der Gallenblase zu finden sind. Bei den akuter einsetzenden Erkrankungen findet man fast regelmäßig die Angaben der Abmagerung, des allgemeinen Kräfteverfalls, bei Zunahme des Leibumfanges und nicht so selten Anschwellen der unteren Extremitäten. Zu den Seltenheiten gehört es schon, wenn über 10 oder 15 Jahre hinaus regelmäßig Bauchpunktionen vorgenommen werden, wie es sich dreimal in unserem Material fand. Bei diesen 3 Fällen lag im Alter von 18, 19 bzw. 21 Jahren eine luetische Infektion vor; der Exitus erfolgte im 5. bis 6. Jahrzehnt. In diesem Zusammenhang scheint uns ein Fall erwähnenswert, den wir in letzter Zeit in der Klinik (II. Innere Abteilung d. Horst Wessel Krankenhauses) beobachtet haben. Es handelt sich um einen 63jährigen Werkführer, der im Alter von 30—40 Jahren ein starker Bier- und Schnapstrinker gewesen ist. Er erkrankte vor 13 Jahren akut mit Völlegefühl im Leib, einhergehend mit Zunahme des Leibumfanges. In den Jahren von 1925 bis 1930 wurden 88 Bauchpunktionen vorgenommen und insgesamt 1588 Liter Ascites abgelassen. Im Jahre 1930 erfolgte eine Talmaoperation, die bis 1938 nur noch eine zweimalige Ascitespunktion zur Folge hatte. In den Jahren seit Bestehen der Krankheit bestand ein dauerndes

Krankheitsgefühl mit starken unter dem rechten Rippenbogen ausstrahlenden Schmerzen. 13 Jahre nach dem Beginn der Erkrankung kam der Patient infolge Kreislaufschwäche ad Exitum. Es hat sich bei der Sektion ein primäres Lebercarcinom, das sich auf dem Boden einer Lebercirrhose entwickelt hatte, gefunden.

Bei jüngeren Patienten hört man bisweilen Klagen über Nachlassen der Potenz und Ausfall der Achsel- und Schambehaarung.

Die Angaben über eine „große Magenblutung" und Bluterbrechen finden sich nur in dem letzten Stadium der Erkrankung und gehen bei uns selten weiter als 3 Jahre zurück. An dieser Stelle scheinen uns 4 Fälle bemerkenswert zu sein, die in dieser Richtung eine besonders lange Anamnese bieten:

Bei einem 52-jährigen Mann, der vor 19 Jahren eine Malaria und vor 18 Jahren eine Lues durchgemacht hatte, — Potus war nicht vorhanden, zum mindesten nicht angegeben — wurde bereits vor 15 Jahren eine Leber- und Milzschwellung festgestellt. Vor 6 Jahren machte er eine große Magenblutung durch, die in diesem Falle sicherlich auf eine Blutung aus Oesophagusvarizen bezogen werden kann. Erst 6 Jahre nach der Blutung kam der Patient ad Exitum.

Bei einer 72-jährigen Frau, bei der in der Anamnese Lues und Alkoholabusus vorlagen, wurde wiederholt Bluterbrechen glaubwürdig über 7 Jahre hinaus beobachtet.

Bei einem 50-jährigen Mann trat auch bereits 5 Jahre vor dem Tode als erstes und lange Zeit einzig wahrnehmbares Zeichen der Lebercirrhose eine große Varizenblutung auf. Pathologisch-anatomisch wurden in allen 3 Fällen keine Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre oder andere Ursachen des Blutbrechens festgestellt.

In einem anderen Fall von ausgesprochener Lebercirrhose waren 24 Jahre vor dem Tode die erste, fünf Jahre vor dem Tode zwei große Magenblutungen ausdrücklich erwähnt. Die Obduktion aber ergab 3 große, zum Teil alte vernarbte Ulcera ventriculi, sodaß es nicht sicher ist, daß die Blutung eine Folge der Cirrhose war. Der Patient starb im Coma hepaticum.

Occultes Blut im Stuhl und sekundäre Anämie sind eine selbstverständliche Folge der Blutung aus den Oesophagusvarizen. Oft war die Hämatemesis — zumeist mit tödlichem Ausgang — der Grund zur Krankenhauseinweisung; wir begegnen ihr unter der Diagnose „Magenblutung mit Verdacht auf Ulkus ventriculi oder duodeni", wenn die übrigen klinischen Symptome der Lebercirrhose ganz im Hintergrund standen. Leider sind wir nicht in der Lage, infolge mangelnder Unterlagen anzugeben, wieviel von den Varizenblutungen als unklare Magenblutungen oder Ulkusblutungen eingewiesen und bis zum Tode geführt wurden.

Das Coma hepaticum, klinisch oft gleich dem Bilde der akuten gelben Leberatrophie, wurde in 20 % der Fälle beobachtet und führte kurz nach der Einweisung ins Krankenhaus zum Tode.

Schon die anamnestischen Angaben zeigen, wie vielgestaltig das klinische Bild der Lebercirrhose sein kann. Im folgenden soll einiges über die bei uns erhobenen Befunde angeführt werden.

Das auffälligste Symptom der Lebercirrhose ist der Ascites, der nicht nur mechanisch, sondern auch als Störung der Wasser- und Salzregulation des Körpers aufzufassen ist (Eppinger). Er findet sich in 60 % unserer Fälle übereinstimmend mit den in der Literatur angegebenen Werten. Der von Eppinger angegebene Ascites bei gleichzeitig vorhandener Peritonitis, der sich schnell bildet, wurde bei uns in 7 Fällen beobachtet und führte, wie auch Eppinger betont, in kurzer Zeit zum Tode. Daß andererseits der Ascites, soweit keine Komplikationen wie die Tuberkulose vorliegen, über Jahre hinaus bestehen kann, ohne zum Tode zu führen, ist oben bereits erwähnt.

Oedeme der Extremitäten und des Scrotums finden sich im Finalstadium in 33 % der Fälle, oft als Ausdruck von Kompensationsstörungen von Seiten des Herzens, wie auch der häufig gleichzeitig bestehende Hydrothorax zeigt. Die klinische Beobachtung beweist andererseits, daß es sich bei derartigen Oedemen auch um rein mechanisch bedingte Stauung bei völlig kompensierten Kreislaufpatienten handeln kann. Nach Absinken des intraabdominalen

Druckes durch Punktion pflegen diese Oedeme zu schwinden ohne weitere therapeutische Eingriffe.

Den Ikterus beobachten wir im Endstadium in 25 % aller Fälle. Ueber die Häufigkeit des Ikterus im Initialstadium und Zwischenstadium der Lebercirrhose können wir aus Mangel an Unterlagen keine genauen Zahlen angeben. Nach Angaben in der Literatur (Eppinger, Klopstock u. a.) finden sich bei 50 % der in der Klinik beobachteten Erkrankten ein Ikterus. Meistens handelt es sich dabei wohl um einen Ikterus als Ausdruck eines entzündlichen Schubes im erkrankten Lebergewebe.

Eine deutliche Vergrößerung der Milz fand sich bei der Sektion in 64 % der Fälle, sowohl als Stauungsmilz als auch in der Form der reinen Hyperplasie, am häufigsten aber waren beide miteinander kombiniert. Die im Schrifttum angegebenen Werte decken sich absolut mit den unserigen.

Gallenblasenerkrankungen entzündlicher Art und mit Steinbildung fanden sich bei der Obduktion in unserem Krankenmaterial in 14,0 % der Fälle (bei Rössle in 29 %), ein Hinweis darauf, daß diese Erkrankungen in der Aetiologie der Lebercirrhose keine wesentliche Rolle spielen können. Uebrigens waren alle diese Gallenerkrankungen ohne klinische Symptome verlaufen, zumindest waren sie so gering, daß sie in den Krankenblättern nicht besonders erwähnt wurden. Die Fälle, die Gallenkoliken gehabt hatten, boten autoptisch gerade kaum einen Befund, so daß man hier von Leberkoliken sprechen muß.

Pankreasveränderungen, vor allem die Pankreascirrhose liegen bei uns in 5,7 % der Fälle vor und sind nur zu einem Viertel mit einem Diabetes mellitus verbunden. Bei den klinischen Untersuchungen findet sich dagegen in 8,5 % aller Fälle auch bei solchen, bei denen sich pathologisch-anatomisch nichts am Pankreas fand, eine leichte Glykosurie als Ausdruck der herabgesetzten Zuckertoleranz der cirrhotisch veränderten Leber.

An dieser Stelle wollen wir kurz einige klinische Untersuchungsmethoden erwähnen, die bei einem Teil der Fälle durchgeführt worden sind. Bekannt ist die Aldehydreaktion im Urin; sie fiel bei beginnender sowie bei ausgeprägter Lebercirrhose immer positiv aus. Seltener

fanden wir einen positiven Ausfall der Urobilinreaktion. Der Bilirubinspiegel im Blut ist teils weit über der Norm erhöht (bis zu 12 mg%), teils normal. In einem Teil der Fälle ist der Bilirubinspiegel normal bei äußerlich bestehendem Ikterus, ein Kennzeichen dafür, daß nach Aufhören des vermehrten Bilirubinnachschubes aus der Leber der Gallenfarbstoff noch längere Zeit im Gewebe lagert. Die Galaktosebelastungsprobe (R. Bauer) ist im ganzen nur 6mal durchgeführt worden und zwar lediglich in der Form, daß 40 g Galaktose per os gegeben wurden und die Urinausscheidung kontrolliert wurde. Nur in 2 Fällen wurden mehr als 2 g ausgeschieden, d. h. sie fiel positiv aus. In 4 Fällen fiel sie trotz bestehender hochgradiger Cirrhose negativ aus, das zeigt, wie unzuverlässig diese Probe in der durchgeführten Form ist.

Die Blutkörperchensenkungsreaktion war in allen Fällen, auch bei bestehendem Ikterus, beschleunigt.

Als Zeichen der Störung, die im Eiweißstoffwechsel bei schwerem Leberschaden auftritt, findet man bei den 55mal vorgenommenen Rest-N-Bestimmungen in 50 % der Fälle eine wesentliche Erhöhung, ohne daß an der Niere anatomische Anhaltspunkte einer Nierenschädigung bestanden hätten.

Die relativ einfache Methode zur Bestimmung der Globulinverschiebungen im Blutserum und im Ascites, wie sie durch die Takata-Reaktion zum Ausdruck kommt, und die immerhin als feiner Test für pathologische Vorgänge in der Leber zu verwerten ist, wurde in 38 Fällen ausgeführt und gab in 30 Fällen einen positiven Ausfall. Das gilt nicht für die abgestufte Takata-Reaktion, die wir neuerdings durchführen und die fast 100 %ig positiven Ausfall der Lebercirrhose liefert.

Bei der Schwierigkeit und den unbefriedigenden Resultaten, die bei allen Leberfunktionsprüfungen vorliegen, da sie uns immer nur über ein Teilgebiet der vielfältigen intrahepatischen Vorgänge Anhaltspunkte geben, haben wir in der Laparoskopie eine für den Patienten absolut ungefährliche, klinische Untersuchungsmethode zur Verfügung, die uns gestattet, sich ein klares, visuelles Bild von der Farbe und Oberflächengestaltung der Leber zu ver-

schaffen. Alle Leberfunktionsprüfungen haben den Nachteil, daß sie erstens in einem Teil der Fälle versagen, zweitens, daß sie bei positivem Ausfall lediglich anzeigen, daß die Leberfunktion gestört sei, nichts aber darüber aussagen, welcher anatomische Prozeß nun der Funktionsstörung zu Grunde liegt. Ganz anders ist das bei der Laparoskopie. Hier klärt ein Blick auf die Leber meist die Situation. Gerade in der Diagnostik der Lebercirrhose sehen wir eine der Hauptdomänen für die Laparoskopie. Sie wurde bei den zur Sektion gekommenen Fällen von der II. Inneren Abteilung (Prof. Kalk) 15mal durchgeführt und jedesmal dadurch einwandfrei die Krankheit diagnostiziert. Freilich ist es unbefriedigend, daß die Laparoskopie die Diagnose immer erst klärt, wenn die Krankheit zu weit fortgeschritten ist und therapeutisch nichts mehr zu erreichen ist. Bei frühzeitiger Anwendung der Methode ist es möglich, Cirrhosen bereits in einem Stadium zu diagnostizieren, in dem eine therapeutische Beeinflussung noch möglich ist.

Es besteht keinerlei Zweifel, daß die Lebercirrhose eine Erkrankung mit tödlichem Ausgang ist, selbst unter der Berücksichtigung der Tatsache, daß sie über viele Jahre hinaus in mehreren Schüben verlaufen kann und oft als „Nebenerkrankung" auf dem Sektionstisch gefunden wird, ehe sie selbst zum Tode führen kann.

Wir haben versucht, bei unseren Kranken die Todesursache bei Cirrhosen festzustellen:

Im hepatischen Coma starben 20,9 % (Eppinger 16 %).

An Verblutung aus Oesophagus- und Cardiavarizen kamen 16,6 % ad Exitum (Eppinger 16 %); bemerkenswert ist hierbei, daß sich darüber hinaus noch in 19 % aller Sektionsfälle ausgeprägte varicöse Erweiterungen der unteren Oesophagusvenen fanden, bei denen aber in der Anamnese keinerlei Angaben über Blutungen vorhanden waren.

Herz- und Kreislaufversagen als endgültige Todesursache wird in 21,5 % erwähnt.

Intercurrierende Erkrankungen, unter die wir Pneumonien, Apoplexien, Tod nach Operationen, die wegen anderer Leiden vorgenommen waren, rechneten, führten in 41,1 % zum Tode.

Wollte man die Häufigkeit der gefundenen Begleiterkrankungen statistisch auswerten, so müßte man zumindestens eine genaue Berechnung des Correlationskoeffizienten dieser Syntropien überhaupt ausführen. Wir begnügen uns mit der einfachen Feststellung der Nebenerkrankungen.

Ein primäres Lebercarcinom wurde bei uns 16mal (= 4 %) beobachtet. Es sind in der Literatur wenige Angaben (Rössle) über Lebercirrhosen zusammen mit primären Lebercarcinomen vorhanden. Nach mündlichen Aussagen von Prof. Büchner und Prof. Hückel, die das Sektionsmaterial aus Freiburg, bzw. Göttingen aus jahrelangen Anschauungen kennen, ist das Lebercarcinom auf dem Boden einer Cirrhose hier in Berlin besonders häufig. Nakamura (Japan) beschreibt 16 Lebercarcinome = 3 % seines Gesamtsektionsmaterials ($^2/_3$ Hepatome, $^1/_3$ Cholangome) und findet bei ihnen in 87 % eine Lebercirrhose. Auch bei uns sind die Lebercarcinome teils Leberzellcarcinome, teils Gallengangscarcinome. Die Häufigkeit der Carcinome erklärt sich wohl aus den bei der Cirrhose besonders gesteigerten Umbauvorgängen im Bereich der Leber. Interessant ist übrigens, daß in einem Teil unserer Fälle die Carcinome bereits zum Tode führten, ehe die Cirrhose so ausgeprägt war, daß sie zum Todesleiden werden konnte. So sahen wir kürzlich einen Fall, bei dem nur der linke Lappen der Leber schwer cirrhotisch verändert war und das in ihm entstandene Carcinom zum Tode führte, während der rechte Leberlappen erst geringe Veränderung aufwies und seine Funktion offenbar noch weitgehend erfüllte. Auch hier ist die Laparoskopie von Nutzen. Sie erlaubt als einzige Methode am Lebenden die Diagnose dieser Carcinome.

Eine andere Begleiterkrankung war das Ulkus ventriculi und Ulkus duodeni. Auffallend war die Häufigkeit des Ulkus ventriculi — 9,5 % gegenüber dem Ulkus duodeni 1 % —. Bei unserem reichen Ulkusmaterial finden wir in der Regel das Verhältnis 1 : 3 bzw. 1 : 4. Als Erklärung für das Ueberwiegen des Magengeschwürs bei Lebercirrhose läßt sich daran denken, daß durch die Pfortaderstauung im Bereich des Magens Durchblutungsveränderungem innerhalb der Magenwandung auftretem können.

Andererseits sind bei der häufig gleichzeitig vorhandenen Lues — wie wir später sehen werden — spezifische Gefäßveränderungen, die zu Spasmen und damit zur Ulkusbildung führen können, vorstellbar. Nähere Angaben darüber fehlen im Schrifttum. Die Säurewerte im Magensaft sind, wie wir des öfteren durch fraktionierte Ausheberung feststellen konnten, in $^1/_3$ der Fälle subacide und in $^2/_3$ der Fälle anacide, einmal nur normacide. Im Gegensatz dazu gibt Eppinger 46 % normacide, 12 % anacide und je 21 % super- und subacide Werte an. Die Zahlen Eppingers können wir unter gar keinen Umständen bestätigen. Die Frage der Säurewerte der Cirrhosen ist im Zusammenhang mit dem Auftreten des Ulkus im Magen interessant und wichtig im Hinblick auf die Aetiologie des Ulkus überhaupt, da wir bei der Cirrhose einen wenig wirksamen Magensaft, aber eine starke Schädigung der Magenwand finden. (vgl. Aschoff, Büchner, Kalk).

Wir wenden uns jetzt der Frage der Aetiologie der Lebercirrhose zu.

In allen neueren experimentellen Arbeiten über die Entstehung von Lebercirrhose wird der Beweis erbracht, daß ein einzelner Faktor selten allein für deren Entstehung verantwortlich gemacht werden kann. Da es sich bei der Lebercirrhose ja um diffuse, chronisch progressive Entzündung des Lebergewebes handelt, ist vorstellbar, daß verschiedene Noxen auslösend und bestimmend wirken können.

Wir haben unser Material, soweit möglich, durchgearbeitet und nach schädigenden Noxen gesucht, die besonders häufig bei der Lebercirrhose angetroffen werden. Es ergab sich in unserem Krankengut ganz augenscheinlich das Vorherrschen von Lues und Alkoholabusus in Anamnese und Befund.

Von den 430 eingangs erwähnten Lebercirrhosen wurden 298 Fälle, bei denen die Krankengeschichten vollständig genug waren, um voll ausgewertet werden zu können, in dieser Richtung untersucht. Bei den restlichen 132 einwandfreien Lebercirrhosen fehlen ausreichende anamnestische Angaben bzw. die Komplementbindungsreaktionen auf

Lues; allein 104 Patienten davon wurden sterbend in das Krankenhaus eingeliefert.

Es fand sich bei unserem Material in 46 % der Fälle die Angabe, daß Alkohol im Uebermaß genossen worden ist. In den meisten Fällen handelte es sich um Bier- und Schnapsabusus, wobei die Fälle unberücksichtigt blieben, bei denen glaubhaft erwähnt war, daß nur gelegentlich Alkohol in irgendeiner Form genommen wurde. Diese Zahlen sind zweifellos noch zu niedrig, da ein großer Teil der Patienten den Alkoholabusus verschweigt. Wir machten immer wieder die Erfahrung, daß Kranke den Alkoholabusus verneinen, während Bekannte und Verwandte uns ausdrücklich den vermehrten Verbrauch von Alkohol bestätigten.

Eine luetische Infektion fand sich in 58 % der Fälle. Maßgebend dabei waren uns die anamnestischen Angaben, klinische, serologische und autoptische Befunde. Da eine Kombination von Alkoholabusus und Lues nicht selten war, geben wir in folgender Tabelle die einzelnen Zahlen getrennt an:

Alkohol allein	22 %	= 65 Fälle
darunter Alkohol und TBC.:		7 mal
Alkohol u. Malaria		1 mal
Alkohol, Malaria u. TBC:		1 mal
Lues allein	34 %	= 115 Fälle
darunter Lues und TBC.		2 mal
Lues und Malaria		2 mal
Alkohol und Lues	24 %	= 75 Fälle
darunter Alkohol, Lues u. TBC		5 mal
Alkoh. Lues u. Malaria		1 mal

Unter den übrigen 20 % konnten noch bei 5 % eine Tuberkulose, Malaria oder Typhus in der Anamnese und auch z. T. noch bei der Obduktion gefunden werden (z. B. tuberkulöse Veränderungen).

15 % bleiben demnach ohne erfaßbaren ätiologischen Faktor.

Es ist in diesem Zusammenhang vielleicht erwähnenswert, daß sich die Cirrhotiker in unserer Gegend von Berlin aus Berufen zusammensetzten, bei denen immerhin eine Praedisposition zum Alkoholabusus vorliegt: es handelt sich häufig um Gastwirte, Kellner, Kutscher und Brauereiarbeiter.

Ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich Lues und Alkoholabusus zwischen Männern und Frauen bestand nicht, vielleicht war die Zahl der Alkoholanamnesen bei Frauen etwas geringer zugunsten einer luetischen Infektion.

Die hier über das Vorkommen von Lues bei Lebercirrhose angegebenen Zahlen liegen weitaus höher als die in der deutschen Literatur sonst erwähnten Werte. Eppinger nimmt 8 % an; in der französischen Literatur (nach Rössle) gibt Letuelles 50 % an; von neueren Arbeiten sei noch in der französischen Literatur die Aufzählung von Brulets und Barlat erwähnt, die ebenfalls über 50 % Lues angeben.

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, wie häufig die Opfer der Lebercirrhose Trinker gewesen sind, sodaß ein Zusammenhang nicht von der Hand zu weisen ist. Versuche, mit reinen Alkoholvergiftungen im Tierexperiment eine Lebercirrhose hervorzurufen, sind bisher negativ ausgefallen. Alkohol allein, auch über lange Zeit gegeben, führt immer nur zu parenchymatöser Degeneration und Verfettung der Leber (Moon). Ein völlig analoges Bild der Leberschädigung ohne Cirrhose finden wir auch häufig bei Säufern. Fahr berichtet über 309 Trinker, bei denen sich autoptisch nur 11mal eine Lebercirrhose, aber 298mal eine Fettleber fand.

Der Alkohol ist zwar ein Lebergift — das zeigen auch Untersuchungen der v. Bergmann'schen Schule mit der Bilirubinbelastungsprobe nach akuten Alkoholexzessen — trotzdem ist nach den Befunden der Pathologie anzunehmen, daß der Alkohol direkt nicht die Cirrhose verursacht. Es wäre also daran zu denken, daß Alkohol zunächst Veränderungen am Magen-Darmkanal setzt im Sinne einer chronischen Gastroenteritis, und daß auf dem Boden dieser Magen-Darmveränderungen dann die Stoffe entstehen, die auf dem Blutwege zur Leber gelangend, die

Cirrhose verursachen. So denkt Lissauer daran, daß es über die Magen-Darmstörung zu einer vermehrten Eiweißfäulnis und damit zu gesteigerter NH_3-Bildung im Darm kommt. Wie weit es sich hierbei um bakterizide Wirkung neben der Autointoxikation bei derartigen dauernd wirkenden Noxen handelt, ist im einzelnen noch nicht geklärt. Vielleicht ist das vermehrte Angebot von NH_3 an die Leber nicht unwichtig. Durch Versuche an Kaninchen von Joannowizs (nach de Raadt) scheint uns ein Hinweis gegeben, daß NH_3 Lebercirrhosen hervorrufen kann, wobei wir aber berücksichtigen müssen, daß in der Literatur (Eppinger) Fälle von Spontancirrhosen bei Kaninchen beschrieben sind. Sehr eindrucksvoll und absolut beweisend erscheinen uns aber die histologischen Untersuchungsbefunde an der Leber bei zur Sektion gekommenen Fällen von Nahrungsmittelvergiftung. Es fand sich regelmäßig eine seröse Entzündung in der Leber, die, wie wir später sehen werden, als praecirrhotisches Stadium in Frage kommen kann. Unter diesen Gesichtspunkten der alimentären Intoxikation sucht sich auch de Raadt das häufige Auftreten von Lebercirrhosen unter den Eingeborenen von Niederländisch-Indien zu erklären.

Nach Rössle ist an einer syphilitischen Aetiologie der menschlichen Cirrhose nicht zu zweifeln, zumal beim Menschen gerade auch das gleichzeitige Auftreten von Gummen mit diffusen cirrhotischen Veränderungen in der Leber anzutreffen ist. Die syphilitische Cirrhose hat keine besondere Eigenart; fehlen Gummen oder sonstige syphilitische Veränderungen im Körper, so ist aus der Beschaffenheit der Lebercirrhose selbst kein Schluß auf ihre syphilitische Natur möglich. Da die Syphilis aber eine Infektionskrankheit ist und bei unseren Lebercirrhosen in über 50 % der Fälle offensichtlich eine ätiologische Rolle spielt, so scheint es uns wichtig, die ätiologische Frage der Lebercirrhose vom Standpunkt der Infektionen in Erwägung zu ziehen; denn die Infektionen übertreffen alle anderen Noxen in der Erzeugung von chronisch entzündlichen Prozessen und müssen aus diesem Grunde für die menschliche Cirrhose berücksichtigt werden. Autoptische und klinische Beobachtungen weisen ebenfalls auf die Beziehung

zwischen Infektion und Leberveränderung hin. Siredey (nach Moon) beschreibt entzündliche Veränderungen in der Leber nach Scharlach und Diphtherie, die nach seiner Ansicht bei längerem Bestehen zu einer echten Lebercirrhose geführt hätten. Moon beobachtete bei 8 Geschwistern 3 Todesfälle an Lebercirrhose nach Scharlach. Er spritzte die aus der Leber gezüchteten Streptokokken wiederum Kaninchen ein, die allesamt Degenerationen und Nekrosen in der Leber bekamen.

Die Häufigkeit der Lebercirrhosen in tropischen und subtropischen Ländern ist ebenfalls für die Beziehung der Infektionen zur Cirrhose von Bedeutung. Jenikowischian beschreibt 70 Fälle von Lebercirrhose in Syrien, bei denen entweder die Malaria oder eine Amöbenruhr vorgelegen hatte. Desgleichen erwähnt Sereffetin Lebercirrhosen mit sicherer Malaria in der Anamnese aus der Türkei.

Aus den eindrucksvollen Versuchen der Eppinger'schen Schule und aus Darstellungen von Moon geht hervor, daß eine Kombination zweier Gifte Lebercirrhosen hervorrufen kann. Einmal entsteht zunächst durch bekannte Lebergifte wie Arsen, Phosphor, Chloroform, Mangan etc. eine seröse Entzündung in der Leber, die dann unter Einwirkung von anderen Noxen — hier vor allen Dingen durch Bakterien — zu Bildern führt, die absolut dem Typ der Laennec'schen Lebercirrhose entsprechen. Opi (nach Eppinger) erzeugt experimentell durch Chloroform zusammen mit Stämmen von Bact. coli bei Meerschweinchen Lebercirrhose; mit demselben Erfolg wandte er Phosphor, Alkohol oder Manganchlorid mit Bakterien an.

Eppinger zieht aus den Ergebnissen derartiger Forschungen und aus seinen eigenen Versuchen — z. B. Vergiftungen mit Allylformat und Bakterienstämmen an Hunden —, in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen von Rössle den Schluß, daß in der Leber durch verschiedenartigste Gifte, fremde wie arteigene, zunächst eine seröse Entzündung, d. h. der Austritt eiweißreicher Flüssigkeit zwischen die Capillarenspalträume im Lebergewebe, entsteht. Dieser an und für sich reversible Vorgang kann dann bei erneuter dauernder Einwirkung von Noxen — seien es andere Gifte, Bakterien und deren Toxine oder

toxische Resorptionsprodukte aus dem Magen-Darmkanal — über reaktive Organisationsvorgänge zu chronisch entzündlichen Prozessen und damit zur Lebercirrhose führen.

Die bei unserem Material gefundenen beiden Hauptfaktoren — der Alkoholabusus und die Syphilis — lassen sich zwanglos in diese durch experimentelle Forschung und klinische Beobachtung festgelegten Begriffe der Entstehung einer Lebercirrhose einreihen. Wir haben bei dem Alkohol neben der akuten Leberschädigung (v. Bergmann) die bei langandauerndem Abusus infolge chronischer Magendarmstörung auftretenden Noxen (Bakteriengifte, Autointoxikation) kennen gelernt. Da sich bei der Syphilis und den anderen erwähnten Infektionskrankheiten die Erreger lange im Organismus halten und allein dadurch eine dauernde Quelle toxischer Einflüsse darstellen, so ist auch hier die Möglichkeit verschiedener Noxen gegeben.

Daß natürlich außerdem eine Organdisposition zu dieser Reaktionsform des Gewebes — der Cirrhose — vorhanden sein muß, ist einleuchtend, da nicht jeder Trinker oder Luetiker eine Lebercirrhose bekommt.

Zusammenfassung.

Wir besprachen an Hand unserer Untersuchungen die Häufigkeit, die Verteilung auf Lebensalter und Geschlechter, den klinischen Ablauf und die autoptischen Befunde bei der Lebercirrhose.

Als wichtigstes, neueres diagnostisches Hilfsmittel gerade bei der beginnenden Lebercirrhose heben wir die Laparoskopie hervor.

Wir sind der Ansicht, daß man vielleicht mehr als bisher in der Aetiologie der Lebercirrhose die Syphilis beachten sollte, da sie bei uns in so hohem Prozentsatz der Fälle vorkommt.

Wir haben versucht, Alkohol und Syphilis als ätiologische Faktoren auf Grund der neuen Forschungsergebnisse zu bewerten und unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu betrachten.

Literaturverzeichnis.

Bergmann, v. G.: Funktionelle Pathologie. Jul. Springer, 1932.

— Zur funktionellen Pathologie der Leber, insbes. der Alkoholätiologie der Cirrhose. Klin. Wo. 1927, Nr. 17.

Brule u. Barlat: Alcohol et syphilis dans la genese des cirrhoses. Press. med. 1931, Nr. 103.

Boles, Ruselle, Jefferson, Clark: The role of alkoholin cirrhosis of the liver. J. americ. med. Assoc. 107, Nr. 15, 1936.

Celli, P.: Ueber die Lebercirrhose bei Syphilitikern. Arch. ital. Anat. e. Istol. path. 3, 1932.

Eppinger: Zur Klinik der Lebercirrhosen. Verhandlungen über Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Wien, 1925.

Eppinger, Kaunitz u. Popper: Die seröse Entzündung. Jul. Springer, 1935.

Gerlach, W.: Alkohol, Kupfer, Lebercirrhose. Schweizer med. Wo. 1, 1935.

Kalk, H.: Klinische Untersuchungen über die Frage des latenten Leberschadens. Dtsch. med. Wo. 28, 1932.

Meyenburg u. Robert: Ueber Lebercirrhose, insbes. ihre Häufigkeit und Aetiologie. Schweiz. med. Wo. I, 1932.

Moon, V. H.: Die Histogenese der atrophischen Lebercirrhosen. Arch. Pathol. 13, 1932.

Nakamura, T.: Path.-anatom. und statistische Untersuchungen über den primären Leberkrebs. Autorreferat: Kongreß. Zentr. Blatt II, 1937.

de Raadt, O. L. E.: Ueber die Aetiologie der Lebercirrhose. Zentr. Bl. f. kl. Med. 112, 19.

— Lebercirrhose und Ernährung. Genesk. Tijdschr. Nederl. Indien, 70, 1930.

Rable, R.: Ikterus, akute gelbe Leberatrophie, Lebercirrhose und Cholelithiasis. Beiheft z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 38, 1938.

Rössle, R.: Entzündungen der Leber. Handb. d. spez. pathol. Anatomie u. Histologie Bd. V, 1. Teil.

Reiche, F.: Ueber akute Lebercirrhose. Dtsch. Arch. f. kl. Med. 151, 1926.

Reitauo, G.: Daten und Probleme zum Thema Lebercirrhose. Arch. ital. Anat. e. Istol. path. 5, 1934.

Serefettin, O.: Atrophische Cirrhose malarischen Ursprungs. Wien. klin. Wschr. I, 1935.

Soleweg, M.: Zur Frage des primären Lebercarcinoms. Zentr. Krebsforschung 33, 1931.

Yenikonishian, H. A.: Nicht alkoholische Lebercirrhose im Libanon und Syrien. J. americ. med. Assoc. 103, 1934.

Lebenslauf.

Ich, Max Huenges, bin als Sohn der Eheleute Brauereibesitzer Alex Huenges und Mathilde Huenges, geb. Bötzkes am 29. 9. 1910 in Lobberich, Regierungsbezirk Düsseldorf geboren. Nach Besuch der Volksschule und der Rektoratschule in meinem Heimatdorf machte ich am Gymnasium Thomäum zu Kempen/Rhein Ostern 1929 das Abitur. Meine vorklinischen Semester absolvierte ich in Würzburg, München, Rostock und Köln (Physikum), meine klinischen Semester in Rostock und Berlin. Dort legte ich im Dezember 1934 mein Staatsexamen ab.

Als Medizinalpraktikant war ich auf der II. Inneren Abteilung des Horst Wessel Krankenhauses Berlin tätig. Anschließend war ich als Volontär-, Hilfs- und Assistenzarzt bis November 1938 tätig. Seit der Zeit bin ich als Oberarzt auf der neugegründeten Kinderabteilung des Krankenhauses beschäftigt.